

# ITALIAN PATENT OFFICE

Document No.

102010901837517A1

Publication Date

20111110

Applicant

MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.

Title

ASSOCIAZIONE DI INIBITORI DELLA XANTINA OSSIDASI E CALCIO  
ANTAGONISTI E LORO USO.

**Associazione di inibitori della xantina ossidasi e calcio antagonisti e loro uso**

DESCRIZIONE

CAMPO TECNICO DELL'INVENZIONE

5 La presente invenzione riguarda un'associazione di principi attivi, e cioè di un inibitore della xantina ossidasi con uno o più calcio antagonisti, composizioni farmaceutiche comprendenti detti principi attivi, per uso nel trattamento terapeutico umano o veterinario, e metodi per la loro preparazione.

Tali associazioni e tali composizioni si sono rivelate particolarmente efficaci nel

10 trattamento dell'ipertensione da sola o in associazione con iperuricemia o ad altri disturbi nel quadro clinico della sindrome metabolica.

STATO DELLA TECNICA ANTERIORE

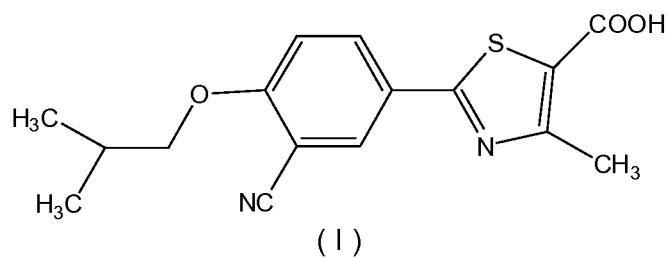
La gotta è una malattia cronica invalidante caratterizzata da iperuricemia e deposizione di  
15 cristalli di urato monosodico in vari tessuti, prevalentemente a livello articolare e nel rene. Iperuricemia e gotta si associano frequentemente ad altri fattori di rischio cardiovascolare come l'ipertensione ed altri elementi facenti parte della sindrome metabolica come obesità, iperglicemia a digiuno, bassi livelli di HDL e alti livelli di trigliceridi.

Da qui la necessità di avere sempre nuovi mezzi di trattamento al fine di gestire meglio la  
20 terapia cronica della iperuricemia e delle patologie ad essa frequentemente correlate.

Un inibitore della xantina ossidasi ben noto in letteratura è l'allopurinolo. Più recentemente sono apparsi in commercio altri inibitori della xantina ossidasi e fra essi di particolare importanza è il febuxostat.

Febuxostat è un potente inibitore selettivo non purinico della xantino-ossidasi che ha  
25 dimostrato negli studi clinici di ridurre l'iperuricemia con efficacia maggiore di allopurinolo.

Il febuxostat è derivato del tiazolo avente formula (I) appartenente alla classe degli inibitori della xantina ossidasi ed è stato originariamente descritto in EP513379.



In EP1020454 viene anche descritta una forma polimorfica del febuxostat ed un processo per ottenerla.

In aggiunta al suo uso come anti iperuricemico e nel trattamento nella gotta, si trovano riferimenti anche al potenziale impiego di febuxostat in altre patologie.

5 In WO2004060489 si descrive l'uso di inibitori della xantina ossidasi per aumentare la contrattilità cardiaca in pazienti con il CHF ( Chronic Heart Failure).

In WO2007062028 il febuxostat viene utilizzato per la riduzione dell'intervallo QT in pazienti in cui tale intervallo è prolungato e nelle patologie a questo associate.

In WO2008064015 l'uso di inibitori della xantina ossidasi fra cui il febuxostat è indicato 10 per preservare la funzione renale.

In WO2007019153 si rivendica l'uso di alcuni inibitori della xantina ossidasi, fra cui il febuxostat, preferibilmente per il trattamento della pre-ipertensione caratterizzata da pressione sistolica fra 120 e 139 mmHg e pressione diastolica fra 80 e 89 mmHg; gli inibitori della xantina ossidasi sembrano qui indicati anche nel trattamento delle 15 ipertensioni più marcate, anche se i risultati ottenuti non sembrano all'altezza degli agenti anti-ipertensivi già noti.

In WO2007019153, oltre al suddetto uso, si cita anche la possibilità opzionale di somministrare ad un soggetto iperteso una quantità di almeno un composto anti-ipertensivo con almeno un inibitore di una xantina ossidasi; nessun esempio però 20 viene riportato con associazioni di un inibitore della xantina ossidasi ed un agente anti-ipertensivo, né viene indicato un modo di selezionare, fra le varie classi di agenti anti-ipertensivi o dei numerosissimi composti che mostrano una chiara attività anti-ipertensiva, quella classe o quei composti che possono risultare utili per una composizione farmaceutica adatta ad un trattamento dell'ipertensione combinato con 25 un agente anti-ipertensivo e un inibitore della xantina ossidasi.

Feig DL et al, JAMA 2008; 300: 924. riportano che Allopurinolo in monoterapia mostra un effetto antipertensivo in 30 soggetti ipertesi, ma solo su adolescenti.

L'ipertensione arteriosa viene trattata con successo con molti farmaci appartenenti a diverse classi terapeutiche. Fra esse di particolare rilevanza deve essere considerata 30 la classe dei calcio antagonisti, nella quale annoveriamo, a titolo di esempio, amlodipina che rappresenta uno degli anti ipertensivi più efficaci e comunemente usati in clinica.

Amlodipina agisce bloccando il flusso di calcio nelle cellule causando vasodilatazione e successiva riduzione pressoria.

35 Chanard J et al, in Nephrol. Dial Transplant., 2003, 18 (10), 2147- 2153, riportano anche che amlodipina può ridurre l'iperuricemia in soggetti ipertesi sottoposti a trapianto renale.

In EP89167 viene rivendicato il prodotto amlodipina efficace nel trattamento delle ipertensioni.

In EP244944 viene rivendicato un particolare sale di amlodipina , il besilato (benzen sulphonate).

- 5 In EP1491193, EP1003503 ed in EP1096932 si rivendicano infine associazioni fra amlodipina ed atorvastatina o valsartan.

### SOMMARIO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione si basa sulla sorprendente scoperta effettuata dagli inventori che l'associazione di un inibitore della xantina ossidasi, in particolare febuxostat, o suoi  
10 sali farmaceuticamente accettabili o sue forme polimorfiche, in combinazione con uno o più calcio antagonisti appartenenti alla classe dei calcio-antagonisti diidropiridinici o loro sali farmaceuticamente accettabili mostra un effetto terapeutico sinergico nel trattamento dell'ipertensione. Infatti, i dati sperimentali riportati nella presente descrizione, dimostrano che l'effetto terapeutico risultante dall'associazione dei due  
15 principi attivi è maggiore rispetto alla somma degli effetti terapeutici risultanti dagli stessi dosaggi di ciascun principio attivo somministrato da solo.

Un primo oggetto della presente invenzione è un'associazione dei principi attivi:

- a) l'inibitore della xantina ossidasi febuxostat o suoi sali farmaceuticamente accettabili o sue forme polimorfiche; e  
20 b) uno o più calcio antagonisti appartenenti alla classe dei calcio antagonisti diidropiridinici o loro sali farmaceuticamente accettabili per uso in un trattamento terapeutico umano o veterinario

Un secondo oggetto della presente invenzione è una composizione farmaceutica  
25 comprendente, come principio attivo, una miscela di:

- a) inibitore della xantina ossidasi febuxostat o suoi sali farmaceuticamente accettabili o sue forme polimorfiche;  
b) uno o più calcio antagonista appartenenti alla classe dei calcio antagonisti diidropiridinici o loro sali farmaceuticamente accettabili, e  
30 uno o più eccipienti e/o veicolanti e/o diluenti farmaceuticamente accettabili, per uso nel trattamento terapeutico umano o veterinario .

Altro oggetto della presente invenzione è un metodo per la preparazione della composizione secondo la presente descrizione, in cui la miscela attiva comprendente:

- a) l'inibitore della xantina ossidasi febuxostat o suoi sali farmaceuticamente accettabili o sue forme polimorfiche;
  - b) un o più calcio antagonisti appartenete alla classe dei calcio antagonisti diidropiridinici o loro sali farmaceuticamente accettabili
- 5 è formulata in idonee unità di dosaggio con uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili.

La presente invenzione presenta come vantaggio rispetto allo stato della tecnica anteriore una maggiore attività antipertensiva in confronto a quella osservata utilizzando il solo calcio antagonista o il solo inibitore della xantina ossidasi. Inoltre, un 10 ulteriore vantaggio è dato dalla possibilità di ottenere effetti significativi nel trattamento dell'ipertensione con una ridotta quantità di calcio antagonista rispetto al trattamento con monoterapia.

#### DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

La presente invenzione riguarda un'associazione dei principi attivi:

- 15 a) inibitore della xantina ossidasi febuxostat o suoi sali farmaceuticamente accettabili o sue forme polimorfiche; e
  - b) uno o più calcio antagonisti appartenenti alla classe dei calcio antagonisti diidropiridinici o loro sali farmaceuticamente accettabili
- per uso in un trattamento terapeutico umano o veterinario.
- 20 Per associazione nella presente descrizione s'intende un'associazione dei principi attivi sia sotto forma di una miscela fisica costituita da detti principi attivi in una singola unità di dosaggio, sia sotto forma di unità di dosaggio fisicamente separate per principio attivo, ma per somministrazione contemporanea. L'associazione in entrambi i casi deve assicurare una sinergia degli effetti terapeutici ottenuti dai singoli principi attivi 25 rispetto all'effetto ottenuto in monoterapia.

Secondo la presente invenzione l'inibitore della xantina ossidasi non purinico di detta associazione è preferibilmente il febuxostat, derivato del tiazolo avente formula (I) o suoi sali farmaceuticamente accettabili o sue forme polimorfiche.

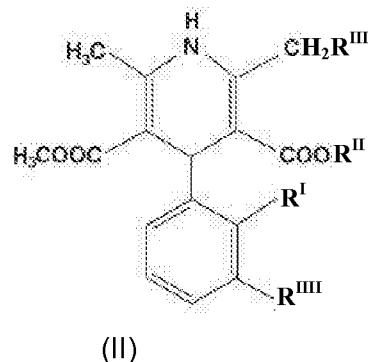
30 Sali farmaceuticamente accettabili di inibitori della xantina ossidasi, ed in particolare del febuxostat, includono, ma non sono ad essi limitati, cationi di metalli alcalini e alcalini terrosi, quali litio, sodio, potassio, calcio, magnesio o sali di alluminio o derivati non tossici con ammonio quaternario e cationi di ammine quali ammonio, tetrametilammonio, tetraetilammonio, metilammonio, dimetilammonio, trimetilammonio oppure derivano dall'addizione di ammine organiche quali etilendiammina, 35 etanolammina, dietanolammina, piperazina, trometamina, lisina, arginina e simili.

Forme polimorfiche di febuxostat includono, ma non sono ad esse limitate, le forme descritte nel brevetto europeo EP1020454. Il febuxostat, suoi sali o sue forme polimorfiche potranno essere ottenuti o preparati secondo metodi descritti nella tecnica nota, come ad esempio in EP513379.

- 5 Nel caso di alcune forme polimorfiche si potrà far riferimento a quanto divulgato nel brevetto europeo EP1020454.

I calcio antagonisti secondo la presente descrizione appartengono, come precedentemente indicato, alla classe dei calcio antagonisti diidropiridinici di formula generale (II).

10



15

Secondo una forma di realizzazione della presente descrizione, i calcio antagonisti sono scelti nel gruppo comprendente: amlodipina, felodipina, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, lacidipina, nilvadipina, manidipina, barnidipina, lercanidipina, cilnidipina, benidipina o loro sali farmaceuticamente accettabili.

Ai fini della presente invenzione, i calcio antagonisti diidropiridinici possono essere chirali o non chirali. Nel caso di molecole chirali potrà essere utilizzato un singolo enantiomero, una miscela di enantiomeri o diasteroisomeri o la miscela racemica. Secondo la presente descrizione sono da preferirsi quei particolari stereoisomeri, come anche forme polimorfiche, che mostrano una maggiore attività biologica.

30 Sali farmaceuticamente accettabili di calcio antagonisti che presentano nella molecola una funzione acida includono, ma non sono ad essi limitati, cationi di metalli alcalini e alcalini terrosi, quali litio, sodio, potassio, calcio, magnesio o sali di alluminio o derivati non tossici con ammonio quaternario e cationi di ammine quali ammonio, tetrametilammonio, tetraetilammonio, metilammonio, dimetilammonio, trimetilammonio oppure derivano dall'addizione di ammine organiche quali etilendiammina, etanolammina, dietanolammina, piperazina, trometamina, lisina, arginina e simili;

mentre sali di calcio antagonisti che presentano nella molecola una funzione basica, e fra questi, l'amlodipina, includono anioni formalmente derivati da acidi inorganici, quali cloridrico, bromidrico, solforico, fosforico, carbonico o acidi organici quali, acetico, benzensolfonico (besilato), metansolfonico, maleico, malonico, succinico, aspartico, 5 glutammico.

In una forma di realizzazione preferita il sale farmaceuticamente accettabile è amlodipina besilato.

Nell'associazione dell'invenzione, l'inibitore della xantina ossidasi febuxostat o suoi sali farmaceuticamente accettabili o sue forme polimorfiche sono associati con uno o più di 10 detti calcio antagonisti o loro sali farmaceuticamente accettabili in un rapporto ponderale febuxostat/Ca antagonista compreso tra 0,5 e 400, ad esempio un rapporto ponderale compreso tra 2,5 e 120.

Ad esempio, potranno essere associate le seguenti quantità espresse in grammi per 15 una singola dose: febuxostat in una quantità compresa tra 10-200 mg, o meglio compresa tra 25-120 mg, in associazione con una quantità di calcio inibitore compresa tra 0.5-20 mg, ad esempio compresa tra 1-10 mg.

Laddove l'associazione preveda una miscela fisica di due composti, come principi attivi, che presentano l'uno una funzione acida e l'altro una funzione basica, è anche 20 possibile la formazione di un sale interno fra i due in ragione delle rispettive quantità presenti nella miscela.

Un'ulteriore forma di realizzazione della presente invenzione riguarda composizioni farmaceutiche che comprendono, come principio attivo, una miscela di:

- a) inibitore della xantina ossidasi febuxostat o suoi sali farmaceuticamente accettabili o sue forme polimorfiche;
  - b) uno o più calcio antagonista appartenenti alla classe dei calcio antagonisti diidropiridinici o loro sali farmaceuticamente accettabili, e uno o più eccipienti e/o additivi e/o diluenti usuali, farmaceuticamente accettabili, per uso nel trattamento terapeutico o veterinario.
- 30 Il calcio antagonista o i calcio antagonisti da utilizzare secondo la composizione sopra descritta sono scelti nel gruppo comprendente: amlodipina, felodipina, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, lacidipina, nilvadipina, manidipina, barnidipina, lercanidipina, cilnidipina, benidipina o loro sali farmaceuticamente accettabili.

Le composizioni farmaceutiche secondo la presente invenzione possono essere formulate in varie forme che dipendono dalla via di somministrazione prescelta. Secondo una specifica forma di realizzazione dell'invenzione, la composizione farmaceutica è idonea alla somministrazione orale di forme solide e può includere 5 formulazioni quali capsule, compresse, pillole, polveri e granuli. In queste forme solide i due principi attivi, l'inibitore della xantina ossidasi e l'agente anti-ipertensivo, possono essere miscelati con uno o più eccipienti inerti, farmaceuticamente accettabili. Tali eccipienti possono essere scelti fra quelli normalmente noti nello stato dell'arte e includono, ma non sono ad essi limitati : a) carrier, quali citrato di sodio e calcio 10 fosfato, b) filler quali amido, lattosio, cellulosa microcristallina, saccarosio, glucosio, mannitolo e silice colloidale, c) umettanti, quali il glicerolo, d) agenti disintegrandi, quali alginati, carbonato di calcio, amidi, derivati dell'amido, della cellulosa e del polivinilpirrolidone, silicati e carbonato di sodio e) leganti quali carbossimetilcellulosa, 15 alginati, gelatina, polivinilpirrolidone, saccarosio, derivati polimerici della cellulosa, derivati dell'amido f) agenti ritardanti quali paraffina, polimeri della cellulosa, esteri degli acidi grassi g) accelleratori dell'assorbimento, quali composti di ammonio quaternario, h) agenti bagnanti e tensioattivi quali alcool cetilico e glicerolo monostearato, i) adsorbenti, quali argille bentoniche e caolino, k) lubrificanti quali talco, stearato di calcio, stearato di magnesio, glicol polietilenico, sodio lauril sulfato, sodio 20 stearilfumarato j) glidanti quali talco, silice colloidale.

Qualora le composizioni prescelte costituiscano il riempimento di capsule in gelatina, gli eccipienti includono, ma non sono ad essi limitati, composti del tipo: lattosio, glicol polietilenico ad alto peso molecolare e simili.

Le forme di dosaggio solido possono essere rivestite con rivestimenti enterici, gastrici 25 o di altro tipo ben noto nello stato dell'arte. Esse possono contenere agenti opacizzanti e possono essere del tipo da permettere il rilascio degli ingredienti attivi soltanto o preferibilmente in un certo tratto dell'intestino, eventualmente, in modo ritardato. Sostanze che possono permettere tale uso ritardato includono, ma non sono ad esse limitate, polimeri e cere.

30 Forme liquide adatte ad una somministrazione orale sono emulsioni, soluzioni, sospensioni preparate o estemporanee, sciroppi e elixir. Eccipienti adatti alle formulazioni secondo la presente invenzione in forme liquide ad uso orale includono, ma non sono ad essi limitati, diluenti comunemente usati nell'arte, quali acqua o altri solventi, agenti solubilizzanti e emulsificanti scelti fra alcool etilico, polialcoli, glicol 35 propilenico, glicerolo, polietilenglicol e sorbitan esteri. Queste formulazioni possono anche contenere dolcificanti e aromi scelti fra quelli ben noti nello stato dell'arte.

Composizioni adatte per iniezioni parenterali farmaceuticamente accettabili possono comprendere soluzioni acquose sterili, dispersioni, sospensioni o emulsioni o polveri sterili per una ricostituzione in soluzioni o dispersioni iniettabili; esempi di eccipienti  
5 adatti a queste includono, ma non sono ad essi limitati, carrier acquosi o non acquosi, diluenti, solventi o veicoli scelti fra: acqua, etanolo, polioli (glicol propilenico o polietilenico, glicerolo e simili), polialcoli, alcool isopropilico, etil acetato, benzil alcool, benzoato di benzile, glicol propilenico, glicol 1.3-butilenico, dimetilformammide, olii vegetali (in particolare di oliva, cotone, arachide, mais, germe di grano, oliva, ricino, 10 sesamo), esteri organici quali etile oleato o simili.

Queste composizioni possono anche contenere dei conservanti del tipo antibatterico o antifungino, scelti, ma non esclusivamente, fra: paraben, clorbutanolo, fenolo, acido sorbico e simili. Può essere anche utile includere un agente isotonico, per esempio, uno zucchero, cloruro di sodio o simili. Inoltre si possono ottenere delle forme  
15 farmaceutiche ad assorbimento ritardato con agenti quali, per esempio, ma non esclusivamente, alluminio monostearato e gelatina.

Le sospensioni, oltre ai principi attivi (inibitori della xantina ossidasi ed agenti anti-ipertensivi), possono contenere agenti sospendenti quali, per esempio, ma non esclusivamente, alcool isostearici etossilati, polietilen sorbitolo e sorbitan esteri,  
20 cellulosa microcristallina, alluminio idrossido, bentonite, alginati e derivati della cellulosa in generale o simili.

La giusta fluidità può essere mantenuta con materiale di rivestimento quale la lecitina, con il mantenimento nelle dispersioni delle giuste dimensioni delle particelle o con l'uso di tensioattivi.

25 Si possono anche preparare formulazioni a lento rilascio mediante le tecniche ed i prodotti ben noti  
nello stato dell'arte.

Le associazioni e composizioni secondo la presente invenzione sono estremamente efficaci nel trattamento, inteso anche come profilassi e terapia, dell'ipertensione,  
30 nell'uomo o negli animali.

Ai fini della presente invenzione si definisce ipertensione quella con valori diastolici superiori ad 80 mm/Hg e/o valori sistolici superiori a 120 mm/Hg.

L'ipertensione può essere associata o meno ad altre patologie o sindromi e sintomi. In particolare, l'associazione qui descritta trova impiego anche nel trattamento  
35 terapeutico dell'ipertensione associata all'iperuricemia e/o iperglicemia.

Sintomi quali ipertensione, iperuricemia o iperglicemia possono essere associati anche, singolarmente o in combinazione, a particolari sindromi come, ad esempio, la sindrome metabolica.

Per sindrome metabolica si intende una condizione clinica accompagnata da situazioni 5 come l'obesità.

Le associazioni e le composizioni qui descritte possono quindi essere utilizzate nel trattamento terapeutico dell'ipertensione associata all'iperuricemia e/o iperglicemia e/o altri disturbi nel quadro della sindrome metabolica.

Il dosaggio può variare in funzione dell'età e delle condizioni generali del paziente, 10 della natura e della gravità della patologia o disturbo e della via e tipo di somministrazione. Il dosaggio dovrà quindi tener conto, dalla particolare condizione da trattare (ad esempio iperglicemia da sola o in associazione a iperuricemia e/o glicemia), dalla severità della condizione da trattare, dall'età, dal peso e dalle condizioni fisiche generali del particolare paziente così come da altre medicine che il 15 paziente sta assumendo, come è ben noto agli esperti del settore. Inoltre, è evidente che detto quantitativo efficace può essere all'occorrenza abbassato o aumentato secondo le risposte del paziente trattato e/o secondo la valutazione del medico che prescrive i composti della presente invenzione.

Tipicamente composizioni, per uso orale in forma solida, possono contenere una 20 quantità di inibitore della xantina ossidasi, febuxostat, fra 10 e 200 mg per unità di dosaggio, preferibilmente e da 25 a 120 mg, ed una quantità di calcio antagonista, preferibilmente l'amiodipina, fra 0.5 e 20 mg per unità di dosaggio, preferibilmente fra 1 e 10 mg; qualora l'amiodipina fosse somministrata come besilato le quantità sarebbero fra 0.7 e 27,0 mg per unità di dosaggio.

25 Con il termine unità di dosaggio si intende nella presente descrizione la formulazione unitaria per una singola somministrazione, ad esempio una compressa, capsula ecc.

Per dosaggio unitario si intende la quantità di principio attivo per una singola somministrazione.

Le miscele e composizioni farmaceutiche dell'invenzione potranno essere preparate 30 secondo tecniche note nel settore sia utilizzando l'associazione dei principi attivi precedentemente preparata, sia miscelando i singoli composti direttamente durante la preparazione della composizione.

In particolare, l'associazione di principi attivi può essere ottenuta mediante un passaggio di miscelazione dell'inibitore della xantina ossidasi febuxostat o suoi sali 35 farmaceuticamente accettabili o sue forme polimorfiche con un o più calcio antagonisti appartenenti alla classe dei calcio antagonisti diidropiridinici o loro sali

farmaceuticamente accettabili, in rapporto ponderale compreso tra 0,5 e 400, ovvero tra 2,5 e 120.

Per la preparazione delle composizioni farmaceutiche qui descritte la miscela dei  
5 principi attivi  
è formulata in idonee unità di dosaggio con uno o più eccipienti e additivi  
farmaceuticamente accettabili.

### **Sperimentazione**

10 Di seguito è riportata la sperimentazione che dimostra l'attività della associazioni  
secondo l'invenzione.

#### **1. Misurazione dell'attività biologica**

L'attività farmacologica di febuxostat e amlodipina, da soli o in associazione, è stata  
misurata in un modello sperimentale di iperuricemia nel ratto spontaneamente iperteso  
15 (SHR, Harlan Laboratories, Udine, Italia).

La pressione sistolica (SBP) è stata misurata in animali non anestetizzati per mezzo  
dello sfigmomanometro caudale usando un sistema automatico per l'acquisizione dei  
dati (ADIInstruments, Australia).

Tutti gli animali sono stati precondizionati giornalmente per una settimana per abituarli  
20 alla misurazione strumentale della pressione prima di iniziare l'esperimento.  
L'iperuricemia è stata indotta con la somministrazione di acido oxonico (750 mg/kg al  
giorno per via orale nel pasto), un inibitore dell'uricasi in grado di indurre iperuricemia  
sperimentale associata ad un leggero effetto ipertensivo nei ratti normotesi (Mazzali et  
al., Hypertension 38: 1101-1106, 2001). Febuxostat e/o amlodipina sono stati  
25 somministrati per via orale una volta al giorno, tramite gavage, alla dose di 1-2.5-5  
mg/kg per febuxostat e di 0.5-1-2 mg/kg per amlodipina per 4 settimane a partire dalla  
quarta settimana dall'inizio del trattamento con acido oxonico.

I parametri misurati nei ratti consci sono stati la pressione sistolica (SBP) e i livelli  
plasmatici di acido urico/urato, sia i valori basali sia dopo 4 e 8 settimane dal  
30 trattamento con acido oxonico. Il prelievo di sangue è stato effettuato da una vena  
caudale.

#### **2. Acido urico plasmatico**

I valori basali di acido urico plasmatico erano paragonabili in tutti i gruppi e compresi  
tra 0.45 e 0.60 mg/dL. Dopo 4 settimane dal trattamento giornaliero con acido oxonico  
35 i ratti hanno mostrato un aumento significativo dell'acido urico plasmatico, superiore di

oltre il 100% rispetto al valore basale. La somministrazione orale di febuxostat dalla quarta all'ottava settimana dall'inizio del trattamento con acido oxonico ha ridotto in maniera dose-dipendente i valori di iperuricemia (Tab 1) mentre amlodipina, non attiva di per sé, in combinazione con febuxostat ha sorprendentemente reso significativo l'effetto di febuxostat nel ridurre l'iperuricemia anche alla dose più bassa (1 mg/kg os).

### 3. Pressione sistolica

I valori basali della pressione sistolica, misurata con lo sfigmomanometro caudale nei ratti spontaneamente ipertesi, sono risultati omogenei nei vari gruppi e compresi tra  $239 \pm 18$  e  $264 \pm 21$  mmHg. La somministrazione di acido oxonico ha aumentato la pressione sistolica ma in maniera non significativa (Tab 1).

Febuxostat (1-2.5-5 mg/kg os per 4 mesi) ha ridotto la pressione sistolica fino ai valori del controllo alla dose di 5 mg/kg os. Amlodipina (0.5-1-2 mg/kg os per 4 mesi) ha ridotto in maniera significativa e dose -dipendente, la pressione sistolica (Tab 1). La somministrazione combinata di febuxostat e amlodipina alle dosi più basse di ciascun composto ha ridotto la pressione sistolica nei ratti ipertesi ai valori ottenuti con la dose più alta di amlodipina (2 mg/kg os) mostrando un consistente potenziamento dell'effetto ipotensivo del composto calcio antagonista.

Tabella 1 - Effetto della somministrazione orale di febuxostat, amlodipina o della loro combinazione sui valori di uricemia e pressori in ratti spontaneamente ipertesi (SHR) trattati con acido oxonico per 8 settimane.

	Trattamento	Uricemia mg/kg die os	□ Uricemia mg/dL	SBP mmHg	□ SBP mmHg
25	Controllo	-	$0.52 \pm 0.04$	$252 \pm 16$	-
	Controllo+ac oxonico	-	$1.15 \pm 0.09$	$275 \pm 20$	-
30	Febuxostat	1	$0.98 \pm 0.06$	$265 \pm 15$	- 10
		2.5	$0.64 \pm 0.05$	$258 \pm 21$	- 17
		5	$0.48 \pm 0.04$	$249 \pm 17$	- 26
35	Amlodipina	0.5	$1.19 \pm 0.09$	$212 \pm 11$	- 63
		1	$1.12 \pm 0.11$	$190 \pm 18$	- 85

	2	1.08±0.08	- 0.07	168±15	- 107	
	Febuxostat+Amlodipina	1+0.5	0.64±0.07	- 0.51	174±16	- 101

- 5 Valori a 8 settimane dall'inizio del trattamento orale con acido oxonico (750 mg/kg die) e dopo 4 settimane di trattamento orale giornaliero con febuxostat e/o amlodipina. Ciascun valore è la media di 4-6 esperimenti.

10 Sono riportati di seguito esempi di formulazioni farmaceutiche secondo la presente invenzione. Tali esempi di formulazioni non hanno alcun effetto limitativo, ma semplicemente illustrativo dell'invenzione.

#### Esempio 1

compressa per somministrazione orale contenente:

15	febuxostat	120 mg
	amlodipina besilato	13.888 mg
	(corrispondente a amlodipina base libera 10 mg )	
	amido pregelatinizzato (binder disintegrante)	70 mg
	cellulosa microcristallina silicizzata (filler)	32.656 mg
20	croscarmellosio sodico (disintegrante)	10 mg
	magnesio stearato (lubrificante)	0.8 mg

#### Esempio 2

compressa per somministrazione orale contenente:

25	febuxostat	80 mg
	amlodipina besilato	6.944 mg
	(corrispondente a amlodipina base libera 5 mg )	
	amido pregelatinizzato (binder disintegrante)	35 mg
	cellulosa microcristallina silicizzata (filler)	72.256 mg
30	croscarmellosio sodico (disintegrante)	5 mg
	magnesio stearato (lubrificante)	0.4 mg

#### C.Esempio 3

compressa per somministrazione orale contenente:

35	febuxostat	40 mg
	amlodipina besilato	3.472 mg

(corrispondente a amlodipina                  base libera                  2.5 mg )  
amido pregelatinizzato (binder disintegrante)                  35 mg  
cellulosa microcristallina silicizzata (filler)                  85.312 mg  
croscarmellosio sodico (disintegrante)                  5 mg  
5        magnesio stearato (lubrificante)                  0.4 mg

I seguenti risultati sperimentali e le particolari forme di realizzazione dell'invenzione realizzate per la sperimentazione hanno lo scopo di illustrare l'invenzione senza ovviamente limitarne la realizzazione a quanto sotto riportato.

RIVENDICAZIONI

1. Associazione dei principi attivi:

a) inibitore della xantina ossidasi febuxostat o suoi sali farmaceuticamente accettabili o sue forme polimorfiche; e

5 b) uno o più calcio antagonisti appartenenti alla classe dei calcio antagonisti diidropiridinici o loro sali farmaceuticamente accettabili

per uso in un trattamento terapeutico umano o veterinario.

2. Associazione secondo la rivendicazione 1 in cui detto il principio attivo (a) è associato al principio attivo (b) in un rapporto ponderale (a)/(b) compreso tra 0,5 e 400.

10 3. Associazione secondo la rivendicazione 2 in cui detto rapporto ponderale è compreso tra 2,5 e 120.

4. Associazione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3, in cui detto calcio antagonista è scelto nel gruppo comprendente: amlodipina, felodipina, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, lacidipina, nilvadipina, 15 manidipina, barnidipina, lercanidipina, cilnidipina, benidipina o loro sali farmaceuticamente accettabili.

5. Associazione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4, in cui detto calcio antagonista è amlodipina besilato.

20 6. Associazione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 5, per uso nel trattamento terapeutico dell'ipertensione.

7. Associazione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6, per uso nel trattamento terapeutico dell'ipertensione associata all'iperuricemia e/o iperglicemia.

25 8. Associazione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 7, per uso nel trattamento terapeutico dell'ipertensione associata all'iperuricemia e/o iperglicemia nel quadro della sindrome metabolica.

9. Associazione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6, per uso nel trattamento terapeutico dell'ipertensione associata a disturbi della sindrome metabolica.

30 10. Composizione farmaceutica per uso in un trattamento terapeutico umano o veterinario comprendente, come principio attivo, una miscela di:

a) inibitore della xantina ossidasi febuxostat o suoi sali farmaceuticamente accettabili o sue forme polimorfiche;

b) uno o più calcio antagonista appartenenti alla classe dei calcio antagonisti diidropiridinici o loro sali farmaceuticamente accettabili, e

35 uno o più eccipienti e/o additivi farmaceuticamente accettabili,.

11. Composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 10, in cui detto calcio antagonista è scelto nel gruppo comprendente: amlodipina, felodipina, isradipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina, lacidipina, nilvadipina, manidipina, barnidipina, lercanidipina, cilnidipina, benidipina o loro sali farmaceuticamente accettabili.  
5
12. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 10 o 11, in cui detto calcio antagonista è amlodipina besilato.
13. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 10 a 12, per uso nel trattamento terapeutico dell'ipertensione.
- 10 14. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 10 a 13, per uso nel trattamento terapeutico dell'ipertensione associata all'iperuricemia e/o iperglicemia.
15. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 10 a 14, per uso nel trattamento terapeutico dell'ipertensione associata all'iperuricemia e/o iperglicemia nel quadro della sindrome metabolica.
16. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 10 a 15, per uso nel trattamento terapeutico dell'ipertensione associata ad altri disturbi della sindrome metabolica.
17. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 10 a 16, 20 in cui l'inibitore della xantina ossidasi febuxostat è in una quantità compresa tra 10-200 mg per unità di dosaggio.
18. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 10 a 17, in cui l'inibitore della xantina ossidasi febuxostat è in una quantità compresa tra 25-120 mg per unità di dosaggio.
- 25 19. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 10 a 18, in cui il calcio antagonista è in una quantità compresa tra 0.5-20 mg per unità di dosaggio.
20. Composizione farmaceutica secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 10 a 19, in cui il calcio antagonista è in una quantità compresa tra 1-10 mg per unità di dosaggio.  
30
21. Metodo per la preparazione della composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 10 a 20, in cui la miscela attiva comprendente:
  - a) l'inibitore della xantina ossidasi febuxostat o suoi sali farmaceuticamente accettabili o sue forme polimorfiche;
  - 35 b) un o più calcio antagonista appartenente alla classe dei calcio antagonisti diidropiridinici o loro sali farmaceuticamente accettabili

è formulata in idonee unità di dosaggio con uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili

**CLAIMS**

1. An association of the active agents:
  - a) xanthine oxidase inhibitor, febuxostat, or pharmaceutically acceptable salts thereof or polymorphic forms thereof; and
  - b) one or more calcium antagonists belonging to the class of dihydropyridine calcium antagonists or pharmaceutically acceptable salts thereof  
for use in a human or veterinary therapeutic treatment.
2. The association according to claim 1, wherein said active agent (a) is associated to the active agent (b) in a weight ratio (a)/(b) comprised between 0,5 and 400.
3. The association according to claim 2, wherein said weight ratio is comprised between 2,5 and 120.
4. The association according to any one of claims from 1 to 3, wherein said calcium antagonist is selected from the group comprising: amlodipine, felodipine, isradipine, nicardipine, nifedipine, nimodipine, nisoldipine, nitrendipine, lacidipine, nilvadipine, manidipine, barnidipine, lercanidipine, cilindipine, benidipine or pharmaceutically acceptable salts thereof.
5. The association according to any one of claims from 1 to 4, wherein said calcium antagonist is amlodipine besylate.
6. The association according to any one of claims from 1 to 5, for use in the therapeutic treatment of hypertension.
7. The association according to any one of claims from 1 to 6, for use in the therapeutic treatment of hypertension associated to hyperuricemia and/or hyperglycemia.
8. The association according to any one of claims from 1 to 7, for use in the therapeutic treatment of hypertension associated to hyperuricemia and/or hyperglycemia in the context of the metabolic syndrome.
9. The association according to any one of claims from 1 to 6, for use in the therapeutic treatment of hypertension associated to other disorders of the metabolic syndrome.
10. A pharmaceutical composition for use in a human or veterinary therapeutic treatment comprising, as activeagent, a mixture of :
  - a) xanthine oxidase inhibitor febuxostat, or pharmaceutically acceptable salts thereof or polymorphic forms thereof and
  - b) one or more calcium antagonists belonging to the class of dihydropyridine calcium antagonists or pharmaceutically acceptable salts thereof;  
and one or more pharmaceutically acceptable excipients and/or additives.
11. The pharmaceutical composition according to claim 10, wherein said calcium antagonist is selected form the group comprising: amlodipine, felodipine, isradipine, nicardipine, nifedipine, nimodipine, nisoldipine, nitrendipine, lacidipine, nilvadipine, manidipine, barnidipine, lercanidipine, cilindipine, benidipine or pharmaceutically acceptable salts thereof.

12. The pharmaceutical composition according to any one of claims 10 or 11, wherein calcium antagonist is amlodipine besylate.
13. The pharmaceutical composition according to any one of claims from 10 to 12, for use in the therapeutic treatment of hypertension.
14. The pharmaceutical composition according to any one of claims from 10 to 13, for use in the therapeutic treatment of hypertension associated to hyperuricemia and/or hyperglycemia.
15. The pharmaceutical composition according to any one of claims from 10 to 14, for use in the therapeutic treatment of hypertension associated to hyperuricemia and/or hyperglycemia in the context of the metabolic syndrome.
16. The pharmaceutical composition according to any one of claims from 10 to 15, for use in the therapeutic treatment of hypertension associated to other disorders of the metabolic syndrome.
17. The pharmaceutical composition according to any one of claims from 10 to 16, wherein said xanthine oxidase inhibitor febuxostat is in an amount comprised between 10-200 mg for dose unit.
18. The pharmaceutical composition according to any one of claims from 10 to 17, wherein said xanthine oxidase inhibitor febuxostat is in an amount comprised between 25-120 mg for dose unit.
19. The pharmaceutical composition according to any one of claims from 10 to 18, wherein the calcium agonist is in an amount comprised between 0.5-20 mg for dose unit.
20. The pharmaceutical composition according to any one of claims from 10 to 19, wherein the calcium agonist is in an amount comprised between 1-10 mg for dose unit.
21. A method for the preparation of the composition according to any one of claims from 10 to 20, wherein the active mixture comprising:
  - a) xanthine oxidase inhibitor febuxostat or pharmaceutically acceptable salts thereof or polymorphic forms thereof; and
  - b) one or more calcium antagonists belonging to the class of dihydropyridine calcium antagonists or pharmaceutically acceptable salts thereof,is formulated in suitable dose unit with one or more pharmaceutically acceptable excipients.